

## テトラピオンの毒性試験の概要

ダイキン工業株式会社 化学事業部研究開発部

### 薬剤の概要

テトラピオン(フレノック®)は、多年生イネ科雑草、カヤツリグサ科雑草に優れた効果を示す林地用および非農耕地用除草剤である。

その特性は、多年性イネ科雑草(ススキ、ササ等)の伸長を長期間抑制することにより、森林における自然環境のバランスを崩さないようにしながら、同時に、有害雑草の被害からスギ、ヒノキ等の造林木を守ってその育成を助ける作用(下刈効果)があることである。

本剤はダイキン工業株式会社と三共株式会社により共同開発され、昭和45年にフレノック粒剤が登録された。その後、昭和49年には森林総研の指導のもとにテトラピオンとDPAの混合剤(クズノック微粒剤®)が登録され、続いて、昭和58年にはテトラピオンとトリクロピルの混合剤(ザイトロンフレノック微粒剤®)がススキ、ササ、クズ、かん木の総合防除剤として登録、上市された。また、エチジムロンとテトラピオンの混合剤(イーティー粒剤®)が土壌施用可能なススキ、ササ、かん木同時防除剤として最近、登録された。一方、海外ではテトラピオンの水溶剤が牧草中の有害雑草の防除や非農耕地の除草のために使用されている。

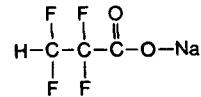
本剤の化学構造及び物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：tetrapion

商品名：フレノック

化学名：Sodium 2, 2, 3, 3, -tetrafluoro propionate

構造式：



化学式：HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>COONa

分子量：168.02

外 観：白色粉末性結晶

融点(分解点)：165~167℃

溶解性：水、アセトン、メタノールに易溶

エーテル、ベンゼン、キシレンに不溶

蒸気圧：3 × 10<sup>-4</sup> mm Hg 以下 (138℃)

分配係数：log P = -1.9 以下

安定性：酸、アルカリ、熱に対して安定

### 急性毒性

テトラピオン原体および製剤のラットとマウスにおける急性毒性を経口毒性試験、経皮毒性試験、吸入毒性試験、皮下注射および静脈注射により検討した。その結果を次表に示す。

急性毒性試験結果

検 体	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	実施機関(年度)
テトラピオン 原体	マウス	経 口	♂ 9,600	食品薬品安全センター (1980年)
			♀ 11,000	
		皮 下	♂ 6,600	
			♀ 6,400	
		静 脈	♂ 1,801	
			♀ 1,638	
ラット	経 口	♂ 12,000		
		♀ 10,600		
	経 皮	♂ >5,000		
		♀ >5,000		

		皮下	♂	6,940	
			♀	6,670	
		静脈	♂	1,687	
			♀	1,437	
	ラット	吸入	LD <sub>50</sub> (mg/l)	ハンティンドンリサーチセンター (1988年)	
10%粒剤	マウス	経口	♂	>5,000	信州動物実験センター (1988年)
			♀	>5,000	
	ラット	経口	♂	>5,000	
			♀	>5,000	
	経皮	♂	>2,000		
		♀	>2,000		
30%液剤	マウス	経口	♂	>5,000	
			♀	>5,000	
	ラット	経口	♂	>5,000	
			♀	>5,000	
	経皮	♂	>2,000		
		♀	>2,000		

**一次刺激性試験**

① 皮膚一次刺激性試験

テトラピオン原体の皮膚に対する刺激性を日本白色種ウサギを用いて検討した。

ウサギの背部を刈毛し、検討0.5mlを浸したパッチを4時間貼付し、パッチ除去後貼付部位の刺激性変化(紅斑、か皮、浮腫)の有無を観察した。

その結果、非常に軽度の浮腫および紅斑が認められたが、5日目までにすべて回復した。

以上の結果から、テトラピオン原体は皮膚に対して非常に軽度の刺激性を有するものと判断された。

(信州動物実験センター、1988年)

② 眼一次刺激性試験

テトラピオン原体の2%粉末および80%水溶液を用いてアルビノ系ウサギの眼に対する一次刺激性を検討した。検体各100mgを一方の眼に点眼し、もう一方の眼を無処理対照とした。

投与後24時間、2日、3日、4日、7日後に角膜、虹彩結膜の刺激性を観察した。

その結果、2%粉末では一時的に角膜混濁が認められたが、その後消失して7日以内に回復した。

80%水溶液では一例のみに軽度の結膜反応が24時間後に見られたが、その後消失した。

以上の結果から、テトラピオン自体の眼に対する刺激性はごく軽度であったが、2%粉末では一時的に角膜に影響が出る事があると判断された。

(Huntingdon Research Center Ltd,1975年)

**皮膚感作性試験**

テトラピオン原体の皮膚感作性をハートレイ系モルモットを用い、Buehler法により検討した。その結果、何等の皮膚変化あるいは一般症状の異常も認められず、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(信州動物実験センター、1988年)

**亜急性毒性試験**

① ラットに対する3ヶ月亜急性毒性

テトラピオンを0、10、30、100、300および1,000ppm含有する飼料を1群雌雄各10匹のウイスター系ラットに90日間与え、体重変化、摂餌量、血液学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査等の検査を行った。

その結果、1,000ppm投与群で腎臓、肝臓の僅かな重量増加があり、300ppm投与群でも肝重量が僅かに増加した。

100ppm以下では投与による影響は見られなかった。

以上の結果から、本試験におけるテトラピオンの最大無作用量は100ppm（雄5.11 雌6.0mg/kg/日）であると判断された。（T.N.O., 1970年）

## ② マウスに対する3ヶ月亜急性毒性

テトラピオン原体のマウスに対する亜急性毒性を2回の試験に分けて検討した。

### a) 低濃度群による試験

テトラピオンを0、80、160および320ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各10匹のICR系マウスに3ヶ月間摂取させ、その後、体重、摂餌量、血液検査、剖検、臓器重量および病理組織学的検査等の検査を行った。

### b) 高濃度群による試験

テトラピオンを0、160、560および1,920ppmの濃度で含有する飼料を与えてa)と同様な条件で試験を行った。

以上2回の試験をまとめると、320ppm投与群では腎肥大、肝肥大を認め、160ppm投与群でも若干の肝肥大と雌における腎臓の小円型細胞浸潤像が認められた。

以上の結果から、本試験におけるテトラピオンの最大無作用量は80ppm（雄14.1~16.5mg/kg/日 雌13.8~16.6mg/kg/日）と判断された。

（大坂府立公衆衛生研究所，1972年）

## ③ マウスに対する12ヶ月亜急性毒性試験

テトラピオンを0、50、100、200および400ppm含有する飼料を1群雌雄各24匹のICR-JCL系マウスに12ヶ月間摂取させた。

体重、摂餌量、血液学的検査等の検査を行い、6ヶ月目に雌雄各4匹を、残ったマウスを12ヶ月後に屠殺し、剖検、臓器重量および病理組織学的検査等の検査を行った。

一時的飼育環境の悪化のため、6ヶ月から、12ヶ月にかけて、全群の死亡率が30~40%となった。

200ppm以上の投与群で白血球数の増加が、100ppm以上の投与群で肝重量の増加が見られた。また、腎重量増加が雌の100ppm以上の投与群で、400ppm投与群で雄に胆汁停滞像および胆管増殖像が、雌にクッパー星細胞の活性化像が見られた。

以上の結果から、本試験におけるテトラピオンの最大無作用量は50ppm（雄7.2mg/kg/日 雌6.6mg/kg/日）と判断された。（大坂府公衆衛生研究所，1975年）

## ラットにおける繁殖試験

1群10匹の生後70~90日令の未經産SD系雌ラットに0、10および100mg/kg/日のテトラピオンをゾンデにより6日間経口投与した。

排卵、着床、妊娠期間、産仔数および哺育状態等について検査したが、いずれについても異常は認められなかった。（日本大学農獣医学部，1974年）

## 催奇形性試験

### ① ウサギに対する催奇形性試験

1群17~20匹のニュージーランドホワイト系妊娠ウサギ（13~16週令）を用いて、テトラピオンの催奇形性を検討した。

予備試験の結果から、350mg/kg/日投与群で体重減少が見られたことから本試験では450mg/kg/日を最高投与量として0、50、150および450mg/kg/日の投与量で試験を実施した。

妊娠6日目から18日までの13日間にわたってテトラピオンを毎日経口投与した。

親動物については一般的症状、体重、摂餌量等を検査し、妊娠29日目に帝王切開をして、黄体数、着床数、生存死亡および吸収胎仔数を検査した。生存仔については体重、外表異常、内臓異常および骨格異常の検査を行った。

その結果、親動物では投与群に冷耳、食欲不振、排便量の減少等が僅かに増加して、一時的な体重減少がみられた。

胎仔動物の450mg/kg/日投与群において、奇形発生率がやや高めになったが、他の投与群に比べて奇形のタイプが異なっている上、内臓及び骨格異常の発生率に関連のある増加が見られないことから、投与に関連したものとは考えられなかった。50mg/kg/日投与群は親動物に影響を与えた量であるが、胎仔動物に与えた影響は体重の減少だけであり、奇形や骨格に対する影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下ではテトラピオンはウサギに対して催奇形性を及ぼさないものと判断された。（Huntingdon Research Center Ltd.,1988年）

### ② マウスに対する催奇形性試験

テトラピオンの催奇性を1群21~22匹のRFVL系妊娠マウスを用いて検討した。予備試験の結果、最大無作用量は500mg/kg/日以下であったので、本試験における投与量は0、100、250、1,000および4,000mg/kg/日とした。

妊娠7日~12日まで6日間テトラピオンを連続経口投与した。

妊娠18日目に開腹、剖検したのち死亡胚、胎仔の子宮内分布、数および生存胎仔の外表面異常、性別、体重、骨格異常等について検討した。

その結果、親動物の体重、摂餌量に異常は見られなかった。また、胎仔の平均体重に異常はなく外表面異常も認められなかった。骨格異常では各群に第2頸椎弓先端の分離、頸椎弓癒合が見られたが、対照群にくらべて有為差はなかった。

その他、100mg/kg/日投与群に肋骨欠損、4,000mg/kg/日投与群に肋骨癒合が1例ずつ見られたが、化骨進行度の指標としての尾椎化骨格数は対照群と比べて差はなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではテトラピオンはマウスに対して催奇形性を及ぼさないものと判断された。(三共株式会社 中央研究所, 1972年)

## 変異原性試験

### ① 細菌を用いた復帰変異原性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA 1535, TA 100, TA1537 TA1538およびTA98の5株)、トリプトファン要求性の大腸菌(WP2 hcr-株)を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下でAmesらの方法によって変異原性の検定をした。

テトラピオンの供試濃度は0、0.3、1、3および10mg/plateとした。

陽性対照として2-アミノアントラセン(+S-9)、AF-2、9-アミノアクリジンを用いた。

その結果、代謝活性化試験及び非代謝活性化試験ともに6菌株のすべてについて復帰変異コロニー数の増加が認められず、以上の結果から本試験条件下ではテトラピオンは突然変異性を有しないと判断された。

(食品薬品安全センター秦野研究所, 1979)

### ② 細菌におけるDNA損傷誘発性試験

枯草菌の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、DNA損傷の誘発性をRec-assay法により検定した。

テトラピオンの供試濃度は0.3、1、3および10mg/diskとした。

その結果、陽性対照として用いたマイトマイシンCについては両菌株間に生育阻止の差を認めたが、テトラピオンについては最高濃度10mg/discにおいても生育阻止を全く認めなかった。

以上の結果から、テトラピオンのDNA損傷誘発性は陰性と判断された。

(食品薬品安全センター秦野研究所, 1979年)

### ③ 染色体異常試験

継代培養したチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いてラット肝より調製した薬物代謝酵素系の存在下および非存在下で、染色体異常の有無を検定した。

テトラピオンの供試濃度は予備試験の結果から非代謝活性化の場合0、415、2,075および4,150 $\mu$ g/mlとし、代謝活性化の場合0、1,000、5,000および10,000 $\mu$ g/mlとした。

その結果、陽性対照マイトマイシンC(0.4 $\mu$ g/ml)およびシクロホスファミド(25 $\mu$ g/ml)は顕著な染色体異常の増加が認められたが、テトラピオンは代謝活性化の有無に拘わらず、どの濃度でも染色体異常出現率を増加させることはなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではテトラピオンの染色体異常誘発性は陰性と判断された。

(Huntingdon Research Center Ltd.,1987)

## 要 約

テトラピオンの急性毒性は、いずれの投与経路でも極めて低い。皮膚に対する一次刺激性は極く軽微で、眼に対する刺激性は2%粉末では一時的に角膜に影響が見られたが、80%水溶液では極めて軽微なものであった。また、皮膚感受性は陰性であった。

亜急性毒性試験についてはラット3ヶ月亜急性毒性の最大無作用量が5.1mg/kg/日(♂)、また、マウス12ヶ月亜急性毒性の最大無作用量は6.6mg/kg/日(♀)であった。

繁殖試験(ラット)、催奇形性試験(ウサギ、マウス)および変異原性試験はいずれも異常なし、もしくは陰

性と判断された。

テトラピオンは販売されてから、20年以上経過しているが、製造過程および使用場面において、国内外を問わず、人畜毒性に関する事故例はない。テトラピオンは注意事項を守り適正に使用すれば安全な農薬である。

**問合せ**

ダイキン工業株式会社 化学事業部 研究開発部  
〒566 大阪府摂津市西一津屋1番1号